

München, 1966

Pharmakologie
und Klinik des Euvernils in der Urologie

von

BURKHARD STOIDNER

Aus dem Urologischen Krankenhaus München
Chefarzt: Prof. Dr. F. May

Pharmakologie und Klinik
des Euvernils in der Urologie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von

Burkhard Stoidner

aus
Hof

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent : Prof. Dr. F. May

Dekan : Prof. Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 1960

Einleitung

Theoretisch-pharmakologischer Teil

Historische Entwicklung der Sulfonamid-Therapie

Wirkungsmechanismus

Kriterien für die therapeutische Brauchbarkeit
und Anwendung eines Sulfonamides

Nachweismethode

a) im Blut

b) im Harn

Pharmakologische Prüfung

1. Prüfung der Konzentrationsverhältnisse in
Blut und Urin nach einmaliger Gabe von Euvernil

a) 3 g peroral

b) 4 g intravenös

2. Vergleich der Blut- und Urinkonzentration

Euvernil (1,5 g / 12 Std.)

Sulfisoxazol (1,5 g / 12 Std.) und

Sulfamethoxypyridazin (1 g / 12 Std.)

bei Dauermedikation über 36 Stunden

Diskussion der Ergebnisse

Klinischer Teil

Die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Euvernil

1. peroral

2. bei peroraler und intravenöser Anwendung

Zusammenfassung



Einleitung

In der neueren Zeit haben die Sulfonamide in der Behandlung bakterieller Infektionen wieder an Bedeutung zugenommen, nachdem sich in zunehmendem Maße herausstellte, daß gegenüber den zahlreichen Antibiotika sich eine Resistenz der Bakterien entwickelte und somit die antibiotische Therapie immer mehr Mißerfolge aufwies. Darüber hinaus ist die Therapie mit Antibiotika mit einem relativ hohen Prozentsatz unerwünschter Nebenwirkungen belastet. Auch bei den Erkrankungen des Urogenitalsystems zeigten sich bei der Anwendung von Antibiotika oft nur mäßige Behandlungserfolge wegen der immer mehr zunehmenden Resistenz der hierfür verantwortlichen pathologischen Mikro-Organismen. Deshalb greift man heute wieder gerne auf die alte Therapie mit Sulfonamiden zurück, und die urologischen Infektionen sind wieder eines der wichtigsten Indikationsgebiete der Sulfonamide geworden.

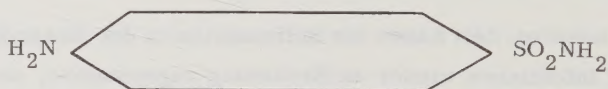
Theoretisch-pharmakologischer Teil

Historische Entwicklung der Sulfonamid-Therapie

Die erste chemische Synthese eines Sulfonamides wurde im Jahre 1908 von GELMO durchgeführt, und im Jahre 1909 wurde es von HÖRLEIN als Ausgangsprodukt zur Darstellung von Azo-Farbstoffen verwandt. Diese mit Sulfonamiden hergestellten Azo-Farbstoffe zeigten ein außerordentlich gutes Haftvermögen auf Eiweiß und es lag der Schluß nahe, daß sie deshalb auch mit den Bakterien eine innige Verbindung eingehen und damit eine bactericide Wirkung entfalten könnten.

In den folgenden Jahren wurden die verschiedensten Azo-Farbstoffe auf ihre bakterizide Wirkung hin geprüft. Bereits im Jahre 1917

erklärten JACOBS und HEIDELBERGER, daß das wirksame Prinzip das Paraaminobenzolsulfonamid sei.

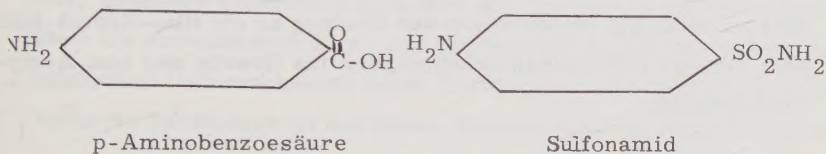


Leider geriet diese Entdeckung in Vergessenheit. Erst im Jahre 1932 wurde die Wirkung von 2 neuen Sulfonamid-Farbstoffen, Prontosil rubrum und Prontosil soluble, die KLARER und MIETSCH in den Laboratorien der IG-Farben-Industrie synthetisierten, von DOMAGK in vitro an Streptokokken und bei Streptokokken-Infektionen von Versuchstieren getestet. Im Jahre 1935 wurden die aufsehenerregenden Erfolge mit diesen Verbindungen bei der Streptokokken-Infektion von DOMAGK veröffentlicht, wofür er 1938 den Nobelpreis erhielt. Einige Jahre später wurden die Befunde von JACOBS und HEIDELBERGER durch TREFOUEL wiederentdeckt, daß das eigentlich wirksame Prinzip nicht die Azo-Gruppe, sondern das Paraaminobenzolsulfonamid war. Im Zuge der weiteren Forschung wurde eine sehr große Anzahl anderer auf diesen Grundkörper zurückgehender Verbindungen synthetisiert und getestet. In die praktische Therapie haben sich jedoch nur ca. 2 Dutzend eingeführt und bewährt.

Wirkungsmechanismus

Über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide herrschte lange Zeit Unklarheit. Zuerst wurde eine desinfizierende Wirkung der Sulfonamide angenommen und auch eine unspezifische Reizkörpertherapie im Sinne einer Aktivierung der natürlichen Abwehrkräfte des Körpers diskutiert. Erst die Arbeiten von FILDES, WOODS, KUHN und anderen brachten eine Klärung des therapeutischen Wirkungsmechanismus' der Sulfonamide. Diese Forscher gingen von der Beobachtung aus, daß der

Zusatz von Hefeextrakten, peptonartigen Stoffen, Bakterienspaltprodukten etc. die bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide in vitro stark beeinträchtigte und zum Teil ganz aufhob. WOODS gelang es, den für diese Hemmung verantwortlichen Stoff aus der Hefe zu isolieren, die Paraaminobenzoesäure.



Diese Verbindung erwies sich als Bakterienwuchsstoff, der zum Wachstum und zur Zellteilung der Mikroorganismen unbedingt erforderlich ist. Aufgrund der sehr ähnlichen chemischen Konstitution sind die Sulfonamide in der Lage, die Paraaminobenzoesäure teilweise oder ganz zu verdrängen. Damit ist den Bakterien die Vermehrungsmöglichkeit genommen und sie können durch die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus', durch die Leukozyten und Histiozyten, endgültig eliminiert werden. Diese Wirkung der Sulfonamide ist jedoch nicht einheitlich. Sulfonamide haben noch weitere spezifische Antagonisten, die für das Wachstum und die Vermehrung der Bakterien mit verantwortlich sind, nämlich Folsäure, Thymin, Purine und Methionin.

Die Sulfonamide werden im allgemeinen verhältnismäßig leicht im Darm resorbiert und gelangen vom Blut aus durch Diffusion ins Gewebe. Auch im Liquor werden im allgemeinen ausreichende Spiegel erreicht. Im Blut wird das Sulfonamid am N⁴ acetyliert und damit unwirksam gemacht. Die acetylierten Sulfonamide sind im allgemeinen schlechter löslich als die betreffenden freien Verbindungen. Der Acetylierungsgrad, d.h. die Menge des zugeführten Sulfonamides, die mit Essigsäure umgesetzt wird, ist weitgehend vom jeweiligen Sulfonamidmolekül abhängig. Bei den schwerer löslichen Sulfonamiden kann es

bei entsprechend hohen Konzentrationen in der Niere zur Kristallbildung und damit zu Nierenschädigungen kommen.

Die erreichbaren Blutspiegel sind von der zugeführten Menge, der Resorbierbarkeit und der Elimination durch die Niere abhängig. Darüber hinaus ist der therapeutische Effekt nicht nur vom Serumspiegel abhängig, sondern von der Bindung an die Blut-Eiweiß-Körper, von der Diffusionsgeschwindigkeit ins Gewebe und vom Acetylierungsgrad.

Kriterien für die therapeutische Brauchbarkeit und Anwendung eines Sulfonamides

So ergeben sich zur Beurteilung eines Sulfonamides und für seine Anwendung für bestimmte Erkrankungen folgende Gesichtspunkte:

Bei der üblichen Dosierung müssen am Infektionsort ausreichende Spiegel des freien Sulfonamides im Gewebe erreicht werden. Dies ist abhängig von der Resorption im Darm, vom Acetylierungsgrad, von der Bindung an Serumeiweiß, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit in der Niere und von der Diffusion ins Gewebe.

Der Grad der Acetylierung ist von Präparat zu Präparat verschieden und unterliegt außerdem noch individuellen Schwankungen. Er beträgt zwischen 10 und 60 %. Die Intensität der Bindung der Sulfonamide an das Serumalbumin beeinträchtigt die Diffusion ins Gewebe und damit die bakteriostatische Wirksamkeit, und es kann trotz eines hohen Serumspiegels nur ein therapeutisch ungenügender Gewebsspiegel daraus resultieren. Die Löslichkeitsverhältnisse und die Abhängigkeit der Löslichkeit vom pH sind von entscheidender Bedeutung für die komplikationslose Ausscheidung in der Niere.

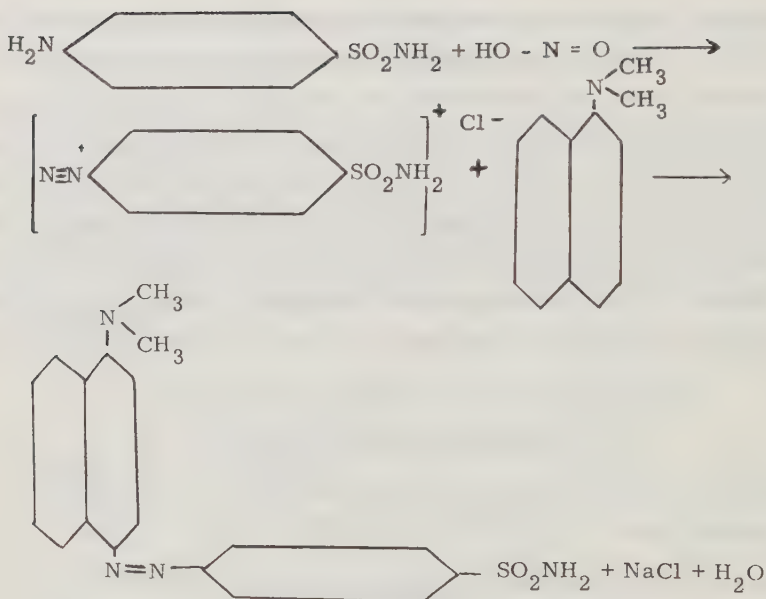
Der im Jahre 1942 von der Chemischen Fabrik von Heyden AG. entwickelte Sulfa-Harnstoff (Warenzeichen Euvernil) besitzt für die

Urologie einige sehr vorteilhafte Eigenschaften, da er sehr gut löslich ist, wegen seines Harnstoffrestes leicht und schnell die Niere passiert, nur gering acetyliert wird und damit in den ableitenden Harnwegen auch bei geringer Dosierung hohe und therapeutisch wirksame Spiegel erreicht werden. Diese seine Eigenschaften veranlaßten uns, genauere Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung, über die erreichbaren Blut- und Urinspiegel zu machen und an Hand klinischer Untersuchungen seine Wirksamkeit bei urologischen bakteriellen Infektionen zu beweisen. Euvernil besitzt folgende Formel:



Nachweismethode

Zur quantitativen Bestimmung der Sulfonamide in Blut und Harn wurden verschiedene Methoden entwickelt. Sie beruhen meist darauf, daß das Sulfonamid an der freien Aminogruppe diazotiert wird und dann mit einem geeigneten Kupplungsreagenz zu einem Farbstoff umgesetzt wird. Die Farbintensität wird kolorimetrisch bestimmt und ist ein Maßstab für die in einer bestimmten Ausgangsmenge vorhandene Sulfonamid-Konzentration. Die von BRATTON und MARSHALL angegebene Methode schien uns am brauchbarsten. Dabei wird das Sulfonamid in salzsaurer Lösung diazotiert und dann in alkalischer Lösung mit Dimethylalphanaphthylamin zu einem roten Azo-Farbstoff umgesetzt. Die folgenden Formeln erläutern diesen chemischen Vorgang:



Um auch den acetylierten Sulfonamid-Anteil zu bestimmen, muß zuerst der Ester mit Salzsäure gespalten werden, damit die bei der Kupplungsreaktion benötigte N⁴-Amino-Gruppe wieder frei wird. Diese Esterspaltung ist jedoch von der Stärke der angewandten Säuren, von der Temperatur und der Zeit abhängig, außerdem kann es zu einer Abspaltung des Harnstoffrestes kommen, so daß sich bei der Bestimmung des Gesamt-Sulfonamides relativ große Unsicherheiten ergeben, während die Bestimmung des freien Sulfonamides mit dieser Methode zuverlässige Werte ergibt. Der acetylierte Anteil errechnet sich aus der Differenz zwischen der Gesamtkonzentration und der Konzentration an freiem Sulfonamid.

Bei dem Sulfonamidnachweis werden folgende Reagenzien benötigt:

0,1 % Natriumnitrit, 0,5 mg% Ammoniumsulfamat,
15 % Trichloressigsäure, 4 n Salzsäure und
N-(1-naphthyl) aethylendiamindihydrochlorid.

a) Die Bestimmung im Blut:

0,5 ccm Blut werden mit Aqua dest. auf 25 ccm aufgefüllt. Das Gemisch bleibt einige Minuten stehen, dann fügt man 5 ccm Trichloressigsäure hinzu und filtriert.

1.) Bestimmung des freien Sulfonamids:

Zu 10 ccm Filtrat wird 1 ccm Natriumnitritlösung gegeben, nach Umschütteln und Stehenlassen für 3 Minuten fügt man 1 ccm Ammoniumsulfamatlösung und nach weiteren 2 Minuten 1 ccm N-(1-naphthyl)aethylendiamindihydrochlorid hinzu.

2.) Bestimmung des gesamten Sulfonamids:

Zu 10 ccm Filtrat werden 0,5 ccm 4 n Salzsäure gegeben, für eine Stunde in ein siedendes Wasserbad gestellt und dann rasch abgekühlt. Nun wird 1 ccm Natriumnitrit zugegeben, geschüttelt. Nach 3 Minuten werden 1 ccm Ammoniumsulfamatlösung, nach weiteren 2 Minuten 1 ccm N-(1-naphthyl)aethylendiamindihydrochlorid hinzugefügt.

b) Die Bestimmung im Harn:

Zuerst wird der Urin verdünnt. Dann werden zu 25 ccm verdünntem Harn 6,3 ccm Trichloressigsäure zugegeben, filtriert und je 10 ccm abpipettiert.

1.) Bestimmung des freien Sulfonamids:

Dem Filtrat von 10 ccm wird 1 ccm Natriumnitrit zugefügt und geschüttelt. Nach 3 Minuten gibt man 1 ccm Ammoniumsulfamatlösung, nach 2 Minuten 1 ccm N-(1-naphthyl)aethylendiamindi-

hydrochlorid hinzu.

2.) Bestimmung des gesamten Sulfonamids:

Zu 10 ccm Filtrat werden 0,5 ccm Salzsäure gegeben, gekocht und nach einer Stunde abgekühlt. Nun fügt man 1 ccm Natriumnitrit hinzu und schüttelt. Nach 3 Minuten werden 1 ccm Ammoniumsulfamat, nach weiteren 2 Minuten 1 ccm N-(1-naphthyl)äthylendiamindihydrochlorid zugegeben.

Die diazierten Blut- und Urinproben wurden innerhalb 3 Stunden am Eppendorf-Photometer (Filter Hg 545, Filterpapier Schleicher und Schüll, 602 eh) kolorimetrisch bestimmt, die erhaltenen Extinktionswerte von der Eichkurve, die vorher gefertigt wurde, in mg/% Euvernil abgelesen. Die Verdünnung betrug beim Blut 1:50 - 1:100, beim Harn 1:250 - 1:500.

Obwohl die von BRATTON und MARSHALL angegebene Nachweismethode für Sulfonamide in der Anwendung leicht und in der Bestimmung des freien Sulfonamids verhältnismäßig zuverlässig ist, hat sie auch bestimmte Nachteile. Bei den im sauren Milieu ablaufenden Reaktionen erhält man je nach Verbindung einen gewissen Prozentsatz von Sulfanilsäure, so daß bei der Auswertung der Ergebnisse bestimmte Fehler auftreten. Ebenso ist beim Kochen in saurem Milieu bei den verschiedenen Sulfonamiden die Abspaltung der N⁴-Acetylgruppe nicht gleich und nur manchmal quantitativ. Auch werden die Meßergebnisse durch gewisse, bis jetzt ungeklärte Interreaktionen der verwendeten Reagenzien und deren Abbauprodukte beeinflusst. Schon die Verfasser BRATTON und MARSHALL weisen in der Originalmethode auf eine Bindung zwischen Trichloressigsäure und N-(1-naphthyl)äthylendiamin hin. Diese aufgezeigten Fehlerquellen veranlassen uns, die bei der Prüfung der Konzentrationsverhältnisse im Organismus erhaltenen Ergebnisse für das Gesamtsulfonamid, und somit die acetylierte Form,

mit Mißtrauen auszuwerten, für die freie Verbindung dagegen die Meßergebnisse als ziemlich zuverlässig anzusehen.

Pharmakologische Prüfung

1. Prüfung der Konzentrationsverhältnisse in Blut und Urin nach einmaliger Gabe von Euvernil

a) 3 g peroral

Als Probanden zur Austestung des Euvernil wurden Patienten beiderlei Geschlechts des Urologischen Krankenhauses München verwendet. Bei allen war keine größere Nierenfunktionsstörung nachzuweisen. Die Einnahme per os erfolgte auf nüchternen Magen, Beschränkungen in der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr bestanden nicht. Die Blutabnahme erfolgte mit einer Clearance-Kanüle, zur Harnentnahme wurde für die Versuchsdauer ein Katheter gelegt.

Als erstes wurden die Blut- und Harnspiegel nach einmaligen Gaben von 3 g Euvernil per os bei 8 Patienten bestimmt. Die ersten 3 Blutentnahmen erfolgten halbstündlich, die weiteren in 6-stündlichen Abständen; die erste Urinentnahme erfolgte 1 Stunde nach der Einnahme des Präparates, weitere nach 1 1/2, 2 und 6 Stunden. Nach jeder Urinentnahme wurde die Blase mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gespült und zu der jeweiligen Harnportion zugegeben. Bei der Berechnung der Sulfonamid-Harnspiegel wurde diese Verdünnung jedoch in Abzug gebracht. Nur zuverlässige Meßzahlen wurden ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen Abbildung 1 (Euvernil-Konzentrationen im Blut) und Abbildung 2 (Euvernil-Konzentrationen im Urin).

b) 4 g intravenös

Ebenfalls an 8 Patienten wurden die Blut- und Harnspiegel von Euvernil nach einmaliger intravenöser Gabe von 4 g ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 und 4 dargestellt.

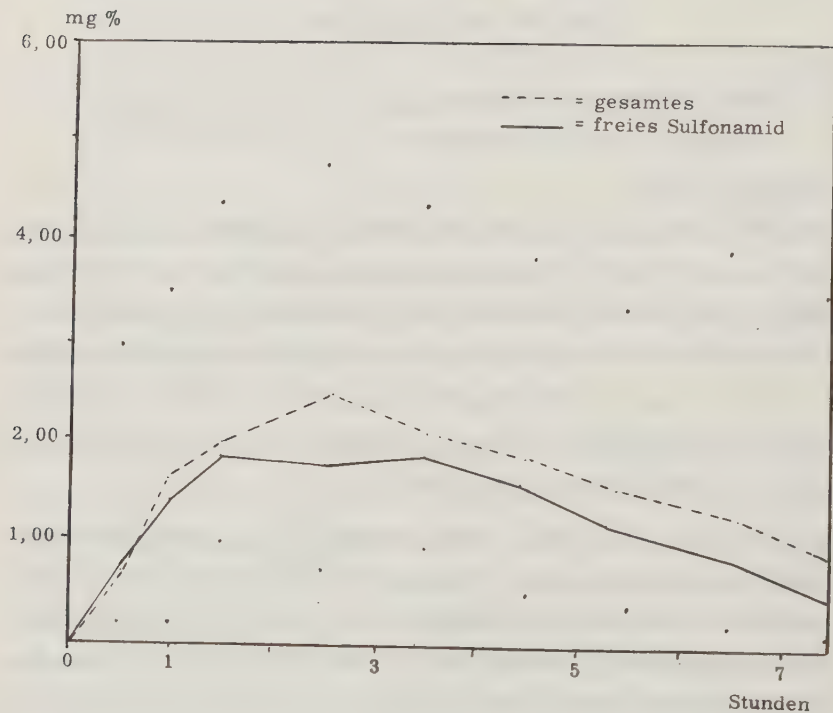


Abb. 1. Blutkonzentrationskurve nach Gabe von 3 g Euvernil per os. Die Punkte zeigen die individuellen Variationsbreiten des freien Sulfonamids an.

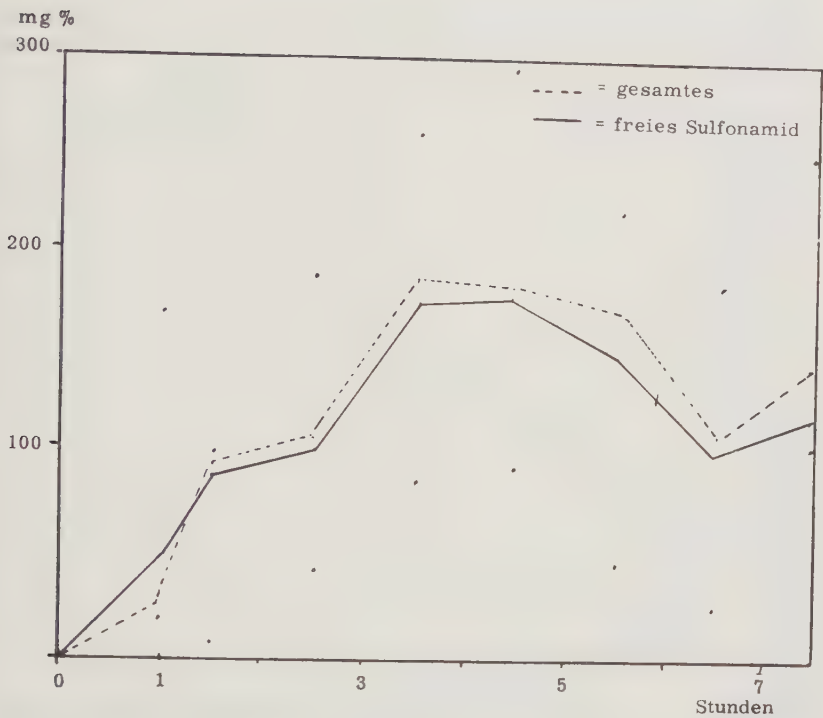


Abb. 2. Harnkonzentrationskurve nach Gabe von 3 g Euvernil per os. Die Punkte zeigen die individuellen Variationsbreiten des freien Sulfonamids an.

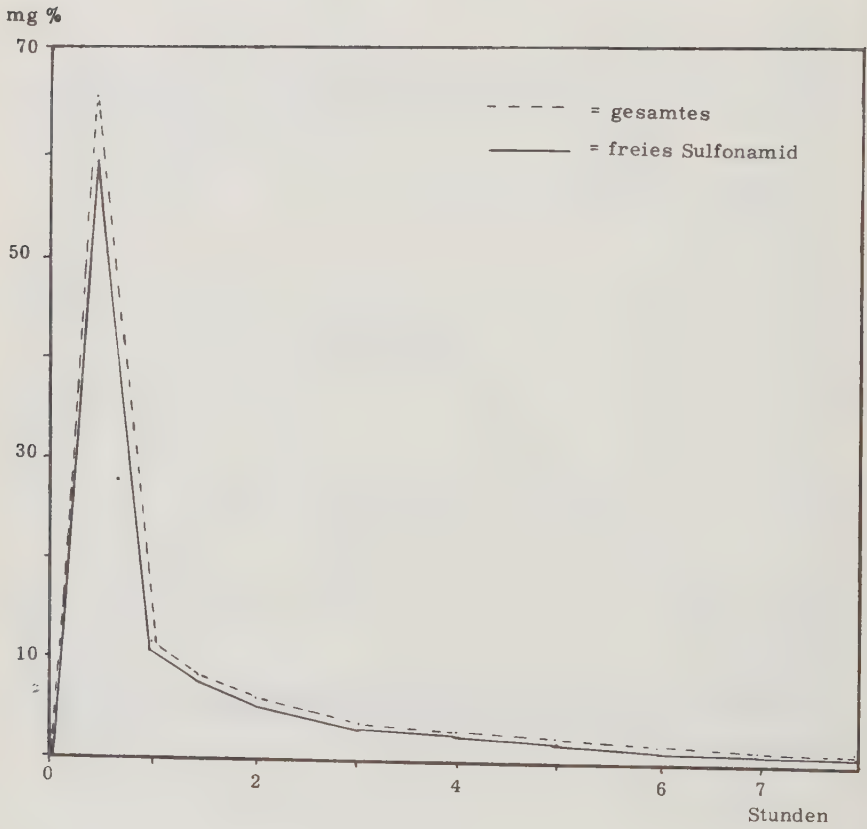


Abb. 3. Plasmakonzentrationskurve nach Gabe von 4 g Euvernil intravenös.

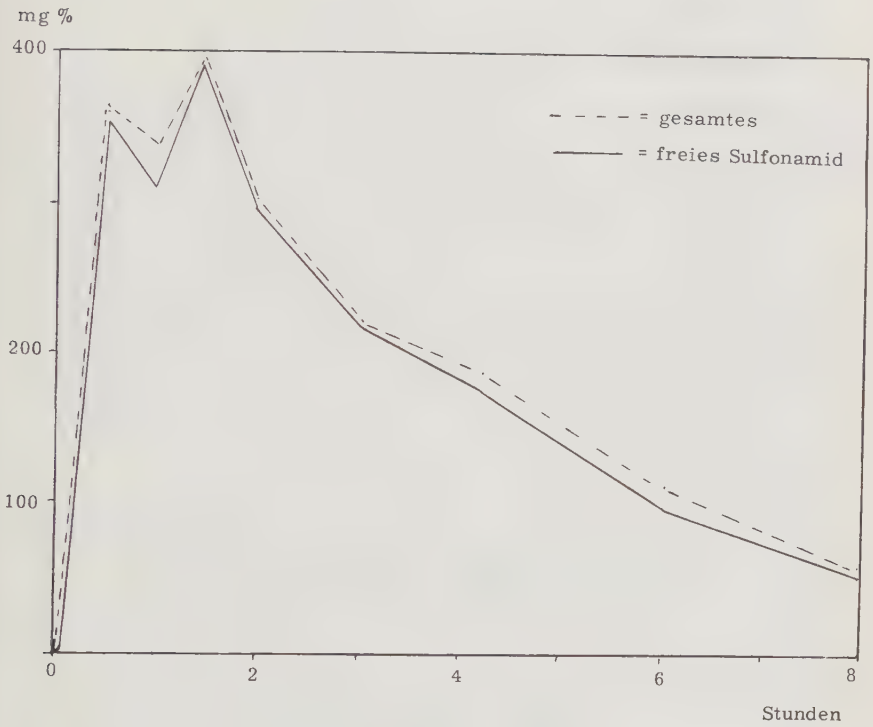


Abb. 4. Harnkonzentrationskurve nach Gabe von 4 g Euvernil intravenös.

2. Vergleich der Blut- und Urinkonzentration von
Euvernil (1,5 g / 12 Std.)
Sulfisoxazol (1,5 g / 12 Std.)
Sulfamethoxypyridazin (1 g / 12 Std.)
bei Dauermedikation über 36 Stunden.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden die Sulfonamid-Konzentrationen an den gleichen Versuchspersonen von Sulfisoxazol (Gantrisin) und Euvernil bei peroraler Einnahme von je 1,5 g alle 12 Stunden bestimmt; die Versuchsdauer betrug 36 Stunden, so daß insgesamt je 4,5 g Sulfonamid verabreicht wurden. In einer weiteren Versuchsreihe wurde das Depot-Sulfonamid Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn) in einer Dosierung von 1 g / 12 Std. verwandt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 und 6 dargestellt.

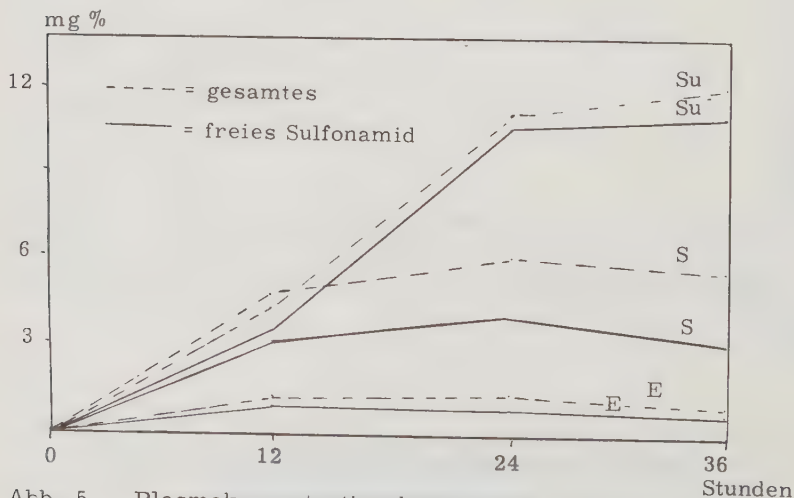


Abb. 5. Plasmakonzentrationskurven nach Gaben von 1,5 g Sulfisoxazol (S), 1,5 g Euvernil (E), 1 g Sulfamethoxypyridazin (Su) bei zwölfstündiger Dauermedikation über 36 Stunden.

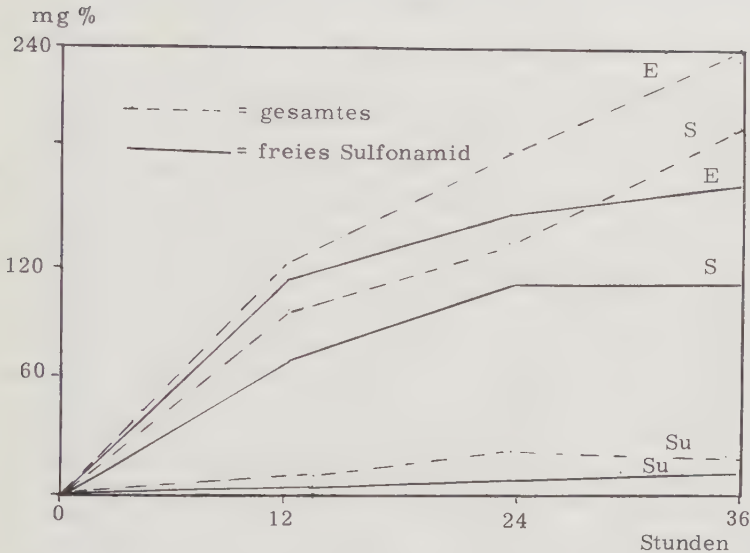


Abb. 6. Harnkonzentrationskurven nach Gaben von 1,5 g Sulfisoxazol (S), 1,5 g Euvernil (E), 1 g Sulfamethoxypyridazin (Su) bei zwölfstündlicher Dauermedikation über 36 Stunden.

Diskussion der Ergebnisse.

1. Euvernil bei peroraler und intravenöser Medikation.

Um die in der Praxis vorkommenden Verhältnisse zu verifizieren, wurde davon abgesehen, die Dosierung pro kg/Körpergewicht zu gestalten, sondern es wurden jedem Probanden, unabhängig von Körpergewicht und Größe, 3 g Sulfaharnstoff peroral gegeben. Dadurch erklärt sich die große Schwankungsbreite der erreichten Blutspiegel, die zwischen 1 und 4,8 mg/% liegt. Die Höchstwerte werden im Durchschnitt nach 1 1/2 - 2 Stunden erreicht, der Sulfaharnstoff wird also

relativ schnell resorbiert. Bei der Bewertung der Ergebnisse der Gesamt-Sulfonamid-Bestimmung sind die in der Methodik liegenden Fehler zu berücksichtigen. Über die Ursachen wurde schon weiter oben berichtet. Die Ausscheidung des Sulfaharnstoffes aus dem Blut erfolgt innerhalb von 5 Stunden nach Erreichung des Höchstwertes, sie geht also verhältnismäßig rasch vor sich. 7 Stunden nach der Einnahme sind die Werte unter 1 mg/% gefallen, nach 12 Stunden sind nur noch Spuren im Blut nachweisbar. Die in Abbildung 2 dargestellten Konzentrationen des Sulfaharnstoffes im Harn verlaufen den Blutspiegeln analog. Nach 3 - 4 Stunden sind im Harn die Höchstwerte erreicht (180 mg/%), nach 10 Stunden beträgt die Konzentration noch 126 mg/%, nach 24 Stunden ist die Ausscheidung beendet, nur bei verzögerter Resorption, die auf individuelle Faktoren zurückzuführen ist, konnten noch Harnspiegel bis 70 mg/% nach 24 Stunden nachgewiesen werden. Nach 8 Stunden waren im Durchschnitt 32,0 % des zugeführten Sulfaharnstoffes wieder im Urin ausgeschieden, der Acetylierungsgrad betrug ca. 8,0 %.

Bei der intravenösen Zufuhr von 4 g Sulfaharnstoff ergeben sich die in Abbildung 3 dargestellten Plasma-Konzentrationsverhältnisse. Die Hauptmenge des intravenös zugeführten Sulfonamids wird bereits in der ersten Stunde sehr rasch ausgeschieden und der Plasmaspiegel fällt von anfänglich 60 mg/% innerhalb dieser ersten 60 Minuten auf 11 mg/% ab. Die weitere Ausscheidung geht analog der bei der peroralen Zufuhr erhaltenen Kurve langsamer vor sich, nach 6 Stunden sind noch 1,44 mg/%, nach 8 Stunden nur noch Spuren nachweisbar. Nach 24 Stunden ist kein Sulfaharnstoff im Blut mehr nachweisbar. Analog der Serum-Konzentrationskurve verläuft die Konzentration im Harn. Bereits nach 90 Minuten ist das Maximum mit 400 mg/% erreicht, das dann allmählich innerhalb 8 Stunden auf 50 mg/% absinkt. Insgesamt werden innerhalb 8 Stunden ca. 50 % des intravenös zugeführten

Sulfonamids ausgeschieden, davon sind aufgrund der kurzen Verweildauer im Blut nur etwa 5 % acetyliert und damit unwirksam.

2. Euvernil im Vergleich zu Sulfisoxazol und Sulfamethoxypyridazin

Aufgrund der rasch erreichten hohen Urinkonzentration erwies sich in der pharmakologischen Prüfung Euvernil als ausgezeichnet geeignet zur Behandlung urologischer Infektionen. Um nun einen Vergleich mit anderen Sulfonamiden zu erhalten, wurden bei den oben angegebenen Versuchsbedingungen an den gleichen Versuchspersonen Euvernil, Sulfisoxazol und Sulfamethoxypyridazin erprobt. Das Euvernil ergab mit 123 mg/% die höchsten Harnspiegel, die über den gesamten Zeitraum aufrechterhalten werden konnten. Auch das Gantrisin zeigte mit 98 mg/% eine relativ hohe Harnkonzentration, jedoch war der Acetylierungsgrad mit ca. 27 % relativ hoch. Die mit Sulfamethoxypyridazin erreichten Harnspiegel waren mit 10 mg/% Gesamtsulfonamid sehr niedrig, noch dazu lag der Acetylierungsgrad bei ca. 50 %, wohl eine Folge der langen Verweildauer des Sulfamethoxypyridazins im Blut.

Die bei der Dauermedikation im Abstand von 12 Stunden erreichten Blut- und Harnkonzentrationen beweisen, daß Euvernil für die Behandlung urologischer Infektionen ausgezeichnet geeignet ist. Wegen seiner raschen Ausscheidung durch die Niere werden sehr schnell hohe Urinkonzentrationen erreicht, der Acetylierungsgrad ist sehr niedrig. Gerade bei der Behandlung von urologischen Infektionen scheint Euvernil aus den oben angeführten Gründen den übrigen Sulfonamiden überlegen zu sein.

Klinischer Teil

Nachdem die pharmakologischen Untersuchungen ergeben haben, daß sich Euvernil zur Behandlung urologischer Infektionen sehr gut eignet, wurde es an Patienten mit Harnwegsinfektionen getestet.

Die Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Euvernil

1. peroral

In der ersten Versuchsreihe wurde Euvernil an 6 Patienten mit einem Prostata-Adenom, die Dauerkatheterträger waren, und 4 Patienten mit einem schweren Harnwegsinfekt getestet. Der Allgemeinzustand war schlecht, die Temperaturen schwankten zwischen 37,5 und 39°, der Urin trüb mit massenhaft Leukozyten. Die Urinkulturen ergaben in 5 Fällen Bakt. coli, in 2 Bakt. proteus, in einem Enterokokken, 2 Kulturen waren steril.

Die Behandlung dieser Patienten erfolgte nach folgendem Dosierungsschema: Am 1. Tag 6 Tabletten à 0,5 g über den Tag verteilt, weitere 4 Tage 4 Tabletten. Nach dieser 5-tägigen Behandlung war jedoch der Zustand dieser Patienten unbefriedigend, ihr Allgemeinzustand keineswegs gebessert. Temperaturen bestanden weiterhin zwischen 38 und 39° intermittierend, Urin trüb, viele Leukozyten enthaltend. Die nach der 5-tägigen Behandlung gezüchteten Urinkulturen zeigten kaum eine Veränderung. In 4 Fällen fanden sich Bakt. coli, in je 2 Bakt. proteus und Enterokokken, 2 waren steril. Da sich aufgrund der Behandlung die Temperaturen nicht gebessert hatten, die Urinbefunde die gleichen waren und die Allgemeinzustände der Patienten unverändert blieben, wurde bei den folgenden Patienten eine andere Dosierung gewählt.

30 Patienten, die an einem Prostata-Adenom erkrankt waren und einen Dauerkatheter trugen, erhielten 5 Tage lang 12 Tabletten Euvernil, über den Tag verteilt. In den meisten Fällen sanken die Temperaturen,

die früher um 39° schwankten, ab. 4 Tage nach den ersten Sulfonamidgaben ging es den meisten Patienten verhältnismäßig gut, die Temperaturen blieben um 37° . Die bei 10 Personen angelegten Urinkulturen aber waren dagegen trotz des gebesserten Allgemeinzustandes unverändert. Vor und nach der Behandlung fanden sich in 6 Fällen Bakt. coli und in 4 Bakt. proteus. Eine quantitative Bestimmung der Bakterien im Urin mußte aus äußeren Gründen unterbleiben.

Daraus und aus den zuvor beschriebenen Konzentrationsverhältnissen im Organismus ist ersichtlich, daß bei schweren, schon länger bestehenden Harnwegsinfekten unbedingt 6 - 8 g Euvernil verabreicht werden müssen, um einen befriedigenden Heilungserfolg zu sichern.

2. Bei peroraler und intravenöser Anwendung

In der Behandlung chronischer Harnwegsinfekte wurde besonders älteren Personen, für die das Einnehmen von Tabletten unangenehm und beschwerlich war, Euvernil als 10%iger Saft gegeben, und zwar eine Flasche mit 100 ccm = 10 g pro die, um mit dieser hohen Dosierung eine massivere Therapie anzustreben. Wir sahen, wie sich in den meisten Fällen auch bei dieser konzentrierten Therapie bald ein Rückgang des Fiebers anbahnte. Wohl konnte bei der Nachprüfung der angelegten Urinkulturen meist keine nennenswerte Änderung festgestellt werden, doch waren bei einem Großteil der Patienten die Zahl der Leukozyten im Urin abgesunken und der Allgemeinzustand gebessert. Eine Magenunverträglichkeit trat auch bei dieser hohen Dosierung fast nie auf.

In 8 Therapiefällen bei akuten Infekten mit hohen Temperaturen bestand die Notwendigkeit, sofort eine starke Sulfonamidkonzentration im Organismus zu erreichen. Deshalb wurde bei mehreren Patienten einige Tage das Euvernil intravenös in einer Gabe von 4 g täglich verabfolgt. In den nächsten Tagen trat bei fast allen erkrankten Personen eine Besserung des schweren Krankheitsbildes ein. Die hohen Temperaturen

sanken ab, der Urinbefund besserte sich. Die intravenösen Injektionen zeigten keine schädigende Wirkung, Thrombosen der Venen waren nie festzustellen.

Post operationem erfolgte bei mehreren alten Patienten ein hoher Temperaturanstieg, verbunden mit Appetitlosigkeit, wenig Nahrungsaufnahme, so daß eine reichliche Flüssigkeitszufuhr nötig war. Hier wurde das Euvernil in Form von Infusionen über mehrere Tage gegeben, und zwar 10 - 16 g gelöstes Euvernil in 2000 ccm Traubenzuckerlösung. Auch bei dieser Applikationsart konnten bei einer großen Zahl von Patienten gute Erfolge erzielt werden.

Vor allem muß bei der klinischen Bewertung des Euvernil erwähnt werden, daß es sich bei der Durchführung der Therapie mit Euvernil fast immer um schwere, chronische Krankheitsbilder handelte. Sehr oft lag eine Pyelonephritis vor, die besonders bei Patienten mit Prostata-Adenom durch Restharnbildung und Stauung in den oberen Harnwegen schon längere Zeit unterhalten wurde. Andererseits traten post operationem pyelonephritische Schübe auf, die eine massive Therapie erforderten, da ja sonst das Nierenparenchym geschädigt wird und damit immer die Gefahr einer Niereninsuffizienz droht. In einem solchen Fall sind aber nicht immer nur die Antibiotica angezeigt, da sich auch hier oft genug die Sulfonamide bewährt haben. So haben wir bei allen Infekten im Urosystem zunächst immer Euvernil in Anspruch genommen. Selbstverständlich ist es besonders bei älteren Patienten angezeigt, sofort nach eingetretener Infektion durch Ansetzen einer Urinkultur auch die Wirksamkeit der Antibiotica durch Testungsverfahren zu prüfen. Erst wenn nach 3 Tagen, eine Zeit, die ja immer bis zum Ergebnis der Testung verstreicht, unverändert hohe Temperaturen, auch mit hohen Euvernil-Gaben, weiterbestehen, haben wir das Ergebnis der Testung verwertet und sind dann zu den Antibiotica übergegangen, gegen die die Erreger sich als empfindlich

erwiesen. Wir haben aber, auch wenn sich im Testungsverfahren die Erreger gegen Euvernil als resistent erwiesen hatten, dennoch unter massiver Sulfonamidtherapie (bis 16 g Euvernil täglich) sehr oft eine rasche Entfieberung mit Anzeichen eines Rückganges des Entzündungsprozesses beobachten können. Nun ist es ja durch den allerdings selten angewandten Reihenverdünnungstest bekannt, daß die Wirkungsweise eines Chemotherapeutikums in hohem Maße von seiner Konzentration im Krankheitsbereich abhängig ist. Wegen der durch die rasche Ausscheidung von Euvernil bedingten hohen Konzentration im Urin erscheint uns eine bakterizide Wirkung in vivo trotz der positiven Urinkulturen bei höchsten Euvernil-Dosierungen möglich. Aber natürlich haben wir uns, wie oben bereits gesagt, besonders bei älteren und auch sonst stark gefährdeten Patienten immer die Möglichkeit der Anwendung einer durch Testungsverfahren bestimmten antibiotischen Therapie offen gelassen.

Doch hat die gesamte Therapie mit Sulfonamiden in der Urologie nur dann einen Wert, wenn gleichzeitig neben dem Sulfonamid noch eine große Flüssigkeitsmenge zugeführt wird. Diese Flüssigkeitszufuhr, die bei den sonstigen Sulfonamiden wegen der Gefahr des Auskristallisierens und damit der Nierenschädigung notwendig ist, muß bei dem ausgezeichnet löslichen Euvernil nicht angewandt werden. Wir sind jedoch bei Infekten des Harnwegssystems zusätzlich für eine Durchspülung der ableitenden Harnwege, die sich gerade bei der Euvernil-Therapie wegen der sehr hohen erreichbaren Harnkonzentrationen leicht durchführen läßt, ohne daß ein therapeutisch wirksamer Sulfonamidspiegel im Harn unterschritten wird.

Auch ist vor jeder chemotherapeutischen Maßnahme bei urologischen fieberhaften Infekten zunächst die Frage vorzulegen, ob nicht im Bereich der ableitenden Harnwege eine Stauung vorliegt und erst dadurch sekundär ein Temperaturanstieg entstanden ist. Sollte sich dann jedoch

bei der Diagnostik erweisen, daß ein Hindernis im Bereich der ableitenden Harnwege vorhanden ist, sei es ein Steinverschluß, sei es zum Beispiel eine Hydronephrose durch ein aberrierendes Gefäß, oder sollte es sich um eine praevesicale Harnleiterstenosierung oder Stauung des Urins in der Blase durch ein großes Prostata-Adenom handeln, so muß natürlich immer erst das entsprechende Hindernis, das ja letztlich die Ursache der Temperaturerhöhung ist, beseitigt werden. Eine Therapie mit Sulfonamiden oder auch Antibiotica würde hier allein niemals ein endgültiges Therapie-Ergebnis zeigen.

Zusammenfassung

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, die therapeutische Wirkung der Sulfonamide bei Harnwegsinfekten sowohl einer pharmakologischen als auch einer klinischen Prüfung zu unterziehen. Hierbei haben wir vor allem das Euvernil (Sulfa-Harnstoff) der Firma von Heyden als ein besonders wirksames Präparat bei urologischen Affektionen untersucht und es aufgrund seiner hohen Konzentrierung im Urin bei der Behandlung von Harnwegsinfekten geprüft. Auch verglichen wir dieses Sulfonamid teilweise mit der Wirkung des Sulfisoxazol und des Sulfamethoxypyridazin und berücksichtigten die geschichtlichen und pharmakologischen Gegebenheiten der Sulfonamide im allgemeinen.

Die theoretischen Untersuchungen zeigten, daß nach Einzelgabe von 3 g Euvernil per os nach 90 - 150 Minuten maximale Blutspiegel vorhanden waren. Nach 7 Stunden war durchschnittlich die Blutspiegelgrenze von 1 mg/% unterschritten, nach 12 Stunden konnten nur noch Spuren ermittelt werden. Die chemotherapeutisch nicht wirksame Sulfonamidmenge, die als Acetylierungsquote bezeichnet wird, lag um 10 %. Die höchsten Harnspiegel wurden nach 3 - 4 Stunden erreicht, nach 7 Stunden waren noch Werte von 120 mg/% nachweisbar. Die Acetylierungsquote des aus dem Harn wiedergewonnenen Sulfonamids betrug ca. 8,0 %.

Nach einer intravenösen Gabe von 4 g waren nach 8 Stunden rund 50 % ausgeschieden, ca. 5 % acetyliert. Nach 24 Stunden konnten im Blut nur noch Spuren ermittelt werden. Die Harnspiegel jedoch zeigten nach 90 Minuten ein Maximum von 400 mg/%. In einer vergleichenden Untersuchung von Euvernil, Sulfisoxazol und Sulfamethoxypyridazin nach Gaben von 1,5 g Euvernil und Sulfisoxazol sowie 1 g Sulfamethoxypyridazin bei 12-stündiger Verabfolgung waren beim Euvernil bedeutend höhere Harnspiegel als bei den Vergleichspräparaten feststellbar.

Die klinische Auswertung zeigte, daß das Medikament infolge seiner schnellen Ausscheidungsfähigkeit durch die Nieren und durch seine gute Löslichkeit für die Behandlung urologischer Infektionen ausgezeichnet geeignet ist. Das Präparat erwies sich als rasch wirksam und die Entfieberung der Patienten erfolgte meist innerhalb 24 - 60 Stunden. Bei hohen Dosierungen bis 16 g pro die traten auch bei älteren Patienten in oft stark herabgesetztem Allgemeinzustand keine Unverträglichkeitserscheinungen auf. Obwohl in den Urinkulturen vor und nach der Euvernilmedikation oft keine wesentlichen Änderungen feststellbar waren, so konnte dennoch in vielen Fällen eine objektive Besserung schwerer fieberhafter Zustände mit Fieberabfall, Rückgang der Leukozyten im Urin und Klärung des Harns beobachtet werden.

Im allgemeinen waren bei akuten und chronischen Infektionszuständen der abführenden Harnwege eine 5 - 6-tägige Medikation von 6 - 10 g pro die in Form von Tabletten oder Saft ausreichend. Um bei schweren Harnwegsinfekten eine möglichst günstige Wirkung zu erzielen, haben wir besonderen Wert auf die Feststellung gelegt, daß bei Harnwegsinfekten immer zunächst die Ursache zu erheben ist und, falls Abflußstörungen eine Stauung in den ableitenden Harnwegen bedingen, diese zunächst beseitigt werden muß. Außerdem war es für uns bei Harnwegsinfekten von größter Wichtigkeit, die Anwendung des gegebenen Sulfonamids mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr zu verbinden, nicht so sehr wegen der Gefahr einer Auskristallisation - die bei Euvernil kaum

besteht - sondern da die Durchspülung der ableitenden Harnwege bei Infekten des Urosystems grundsätzlich notwendig ist. Das Sulfonamid kann erst kombiniert mit der ausschwemmenden Wirkung großer Flüssigkeitsmengen seine größte bakterizide Wirksamkeit entfalten. Weiter war es entscheidend, immer eine hohe Konzentration des Sulfonamids am Orte des Infekts anzustreben, was wiederum eine hohe Dosierung bedingte, auch wenn heutzutage von verschiedenen pharmazeutischen Firmen eine für die Patienten angenehmere geringe Dosierung propagiert wird. Diese Medikation dürfte aber dann eher eine symbolische Handlung sein, die höchstens über die Psyche wirken könnte.

Literatur

SCHÖNFELD und KIMMIG: Sulfonamide und Penicillin
Enke-Verlag, Stuttgart, 1948

BRATTON and MARSHALL J.: Biol. Chem. 128/S. 537-50/1939

EGGER: Verteilung der Sulfonamide im Organismus
Verlag Schwabe & Co., Basel, 1946

Schweizerische Medizinische Wochenschrift: Sondernummer
Chemotherapie, Verlag Schwabe & Co., Basel

DENNIG und HANGLEITER: Sulfonamide, Penicillin, Streptomycin
in der Inneren Medizin - Haug-Verlag, Berlin-Saulgau, 1949

GOODMANN and GILMAN: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
Verlag Macmillan, New York, 1956

MIETSCH und BEHNISCH: Therapeutisch verwendbare Sulfonamid-
und Sulfonverbindungen - Verlag Chemie Weinheim/Bergstr., 1955

WALTER/HEILMEYER: Antibiotika-Fibel -
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954

FRISK: Sulfanilamide Derivatives -
Verlag P. A. Norstedt & Söhne, Stockholm, 1943

DOMAGK/HEGLER: Chemotherapie bakterieller Infektionen
Verlag S. Hirzel, Leipzig, 1942

NORTHEY E. H.: The Sulfonamides and Allied Compounds
Reinhold Publishing Corporation, New York, 1948

LONG P. H. and E. A. BLISS: The Clinical and Experimental Use of
Sulfanilamide, Sulfapyridine and Allied Compounds.
The Macmillan Comp., New York, 1940

DOMAGK: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1935, S. 250

Herrn Prof. Dr. F. May möchte ich für die Überlassung
des interessanten Themas und für die jederzeit
freundlich gewährte Hilfe ergeben danken.

Lebenslauf

Am 31. 10. 1932 wurde ich in Falkenau/Eger, C.S.R. als zweites Kind von zwei Geschwistern des Dr. med. Siegbert Stoidner und seiner Ehefrau Theresia Stoidner, geb. Hamm, geboren. Von September 1939 bis Juli 1943 besuchte ich die Volksschule in Chodau bei Karlsbad, die Oberrealschule zu Karlsbad von September 1943 bis Februar 1945.

Nach unserer Umsiedlung Oktober 1946 besuchte ich dann die Oberrealschule Hof von Dezember 1946 bis 1954 und legte hier im Juni 1954 die Reifeprüfung ab. Im November 1954 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München. Nach 5 Semestern legte ich meine Physikumsprüfung ab, im Frühjahr 1960 meldete ich mich zum Staatsexamen.

